

Tumorkontrolle nach Resektion

Operierte Hirnmetastasen – wann Radiotherapie anwenden?

Hirnmetastasen sind eine häufige Erscheinung bei malignen Erkrankungen und Schätzungen deuten darauf hin, dass bis zu 40% der Krebspatienten Hirnmetastasen im Verlauf der Erkrankung (1) entwickeln. Die Strahlentherapie spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung von Hirnmetastasen entweder im endgültigen oder im post-operativen Setting.



Les métastases cérébrales sont fréquentes dans les maladies malignes et les estimations suggèrent que jusqu'à 40% des patients atteints de cancer vont développer des métastases cérébrales au cours de la maladie (1). La radiothérapie joue un rôle important dans le traitement des métastases du cerveau, soit dans le dernier soit dans le contexte postopératoire.

Die initiale klinische Präsentation definiert die empfohlene Behandlung mit klinisch symptomatischen Metastasen oder der Notwendigkeit für die histologische Bestätigung der Auswahl einer Gruppe, die oft mit Vorab-Resektion behandelt wird. Patienten mit einer einzigen Hirnmetastase stellen eine variable Gruppe mit grossen Unterschieden im Performance-Status, dem Ausmass der extrazerebralen Erkrankung und dem Überleben dar (2). Diese Faktoren müssen bekannt sein und in einem multidisziplinären Setting diskutiert werden bevor ein Behandlungsplan umgesetzt wird. Behandlungsempfehlungen basieren in der Regel auf den Patientenfaktoren (Performance-Status, Alter), Tumor-Faktoren (Grösse der Hirnmetastasen, Histologie, Umfang der extrazerebralen Erkrankung) und den dem Patienten zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten (Zugang zu stereotaktischer Radiochirurgie/Strahlentherapie) (1).

Bedeutung von Prognosefaktoren

Eine Anzahl von Prognoseindizes wurde für die Überlebensdauer von Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen (1) identifiziert. Der abgestufte prognostische Index (GPA) wurde entwickelt, um bedeutende Diagnose-spezifische prognostische Faktoren in der modernen Behandlungsära (1985–2007) (1) zu identifizieren. Die GPA und die rekursive Partitioning Analyse (RPA) zeigten den grössten Nutzen bei der Definition von Patienten mit einer besonders guten oder schlechten Prognose nach Resektion einer einzelnen Hirnmetastasen in einer kleinen Patientengruppe (2). Diese Feststellung erfordert die Validierung in einer grösseren, prospektiven Studie, kann aber die Entscheidungsfindung für Patienten mit einer einzigen Hirnmetastase unterstützen.

Evidenz für Ganzhirnbestrahlung nach Metastasen-Resektion

Historisch gesehen war die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) die Standard-Behandlung für eine einzelne, resezierte Hirnmetastase. Dies



Dr. med. Michelle Brown
Zürich

basiert auf der einzigen randomisierten Studie zum Vergleich der chirurgischen Resektion einer einzelnen Hirnmetastase allein gegen eine Resektion gefolgt von WBRT, die von Patchell et al 1998 veröffentlicht wurde (3,4). Diese Schlüsselstudie zeigte eine statistisch signifikante Abnahme sowohl im lokalen Tumorrezidiv am ursprünglichen Sitz des Tumors (10% vs 46%, $p < 0,001$) als auch an entfernten Stellen im Gehirn (14% vs 37%, $p < 0,01$) mit der Verwendung von WBRT. Bemerkenswert ist, dass die Zeit bis zu jedem Wiederauftreten im Gehirn in der Resektion und WBRT Gruppe im Vergleich zur Resektion allein deutlich ($p < 0,001$) verlängert ist. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, aber dies war nicht ein primärer Endpunkt der Studie. Die Dauer der funktionellen Unabhängigkeit, definiert als die mittlere Zeit des Karnofsky-Performance-Status > 70 , war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen (3).

In jüngerer Zeit unternahmen Kocher et al eine adjuvante randomisierte Studie zum Vergleich zwischen adjuvanter WBRT und Beobachtung nach stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) oder Resektion für 1–3 Metastasen (5). Für Patienten nach Resektion reduziert WBRT die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls an ursprünglichen Lokalisationen von 59% auf 27% ($p < 0,001$) und an neuen Lokalisationen von 42% auf 23% ($p = 0,008$). Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen funktionaler Unabhängigkeit und Gesamtüberleben zwischen Beobachtung oder WBRT Arm. Die Autoren folgerten, dass WBRT vorenthalten werden könnte, wenn eine serielle Bildgebung für das Follow-up zur Ermöglichung von früher Salvage-Behandlung gegen ein Wiederauftreten vorgenommen wird. Allerdings empfehlen sie, dass die postoperative lokale Bestrahlung für die Resektion von einzelnen Läsionen, aufgrund der deutlichen Reduktion der lokalen Tumor- Wiederkehr untersucht werden sollte (5).

Das Risiko der neuro-kognitiven Toxizität bei WBRT bleibt ein Problem für die behandelnden Ärzte und wurde prospektiv in einer Studie zum Vergleich von SRS allein mit SRS und WBRT bei 1–3 Metastasen (6) untersucht. Diese Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für einen Rückgang der Lern- und Gedächtnisfunktion nach 4 Monaten unter SRS und WBRT im Vergleich zu SRS allein (mittlere Nachtest- Wahrscheinlichkeit von 52% Rückgang gegenüber 24%). Die Zugabe von WBRT SRS erhöht die Freiheit von Zentralnervensystem Rezidiven nach 1 Jahr (73% gegenüber 27%, $p = 0,0003$).

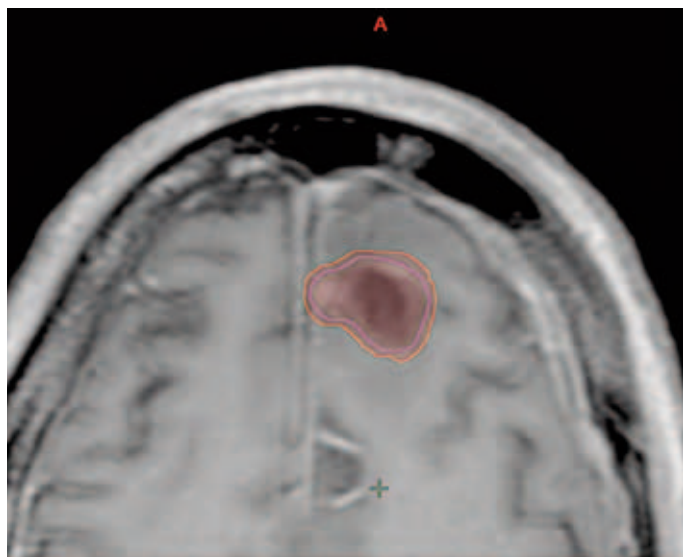


Fig. 1a: Behandlungsvolumina der Resektionshöhle – magenta: klinisches Zielvolumen; rot: Planungszielvolumen

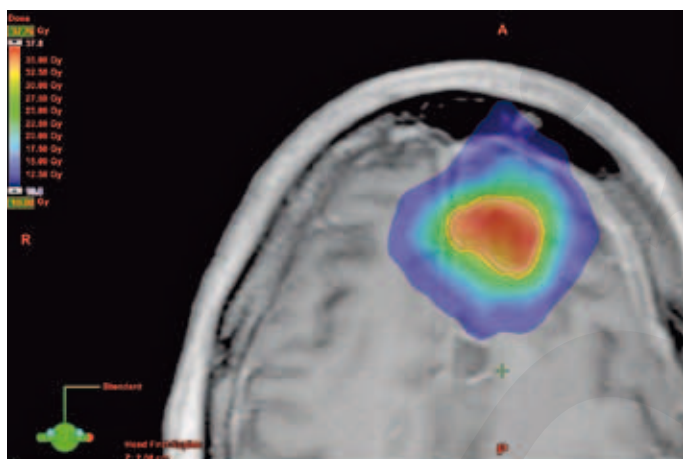


Fig. 1b: Bestrahlungsplan der Resektionshöhle

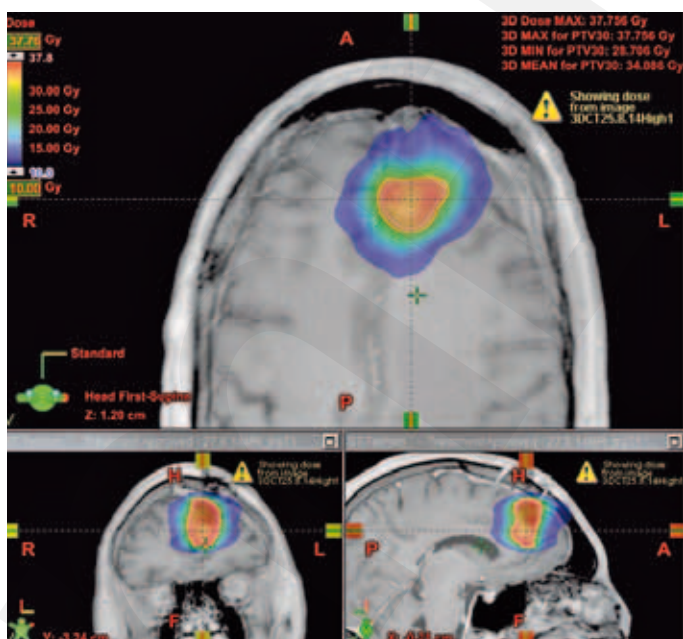


Fig. 1c: Bestrahlungsplan der Resektionshöhle – Axial-, Koronal- und Sagittalansicht

Das Gesamtüberleben wurde aber in der SRS allein Gruppe begünstigt ($p=0,003$). Dieser Überlebensvorteil wurde auf chirurgische Salvage bei 33% der Patienten in der Gruppe SRS und die frühere Anwendung systemischer Chemotherapie (6) zurückgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen die signifikante Verbesserung in der Kontrolle der ersten betroffenen Lokalisation mit postoperativen WBRT (3,4). Jedoch haben sich die Forschungsanstrengungen in der modernen Ära aufgrund des Fehlens eines Überlebensvorteils für WBRT und der Bedenken in Bezug auf die neurokognitive Toxizität (6), auf mehr lokalisierte Behandlungsoptionen für Patienten mit Hirnmetastasen konzentriert.

Evidenz für stereotaktische Radiochirurgie/ Strahlentherapie der Resektionshöhle

Aufgrund des Wunsches, die lokale Tumorkontrolle nach Resektion der Metastasen zu maximieren und die behandlungsbedingte Toxizität zu minimieren, wurde zunehmend post-operative SRS oder SRT eingesetzt, um den Einsatz von WBRT zu vermeiden oder zu verzögern. Dieser Behandlungsansatz wird in vielen Zentren in der ganzen Welt, ohne strenge prospektive Evaluierung (7) umgesetzt. Ein neuerer Review identifizierte 19 Studien mit Anwendung von postoperativer SRS der Resektionshöhle, wobei lokale Kontrollraten gezeigt wurden, die der alleinigen Operation überlegen scheinen (7). Die Technik der SRS der Resektionshöhle unterscheidet sich zwischen Studien im Hinblick auf die Dosis, die Anzahl der Fraktionen und Behandlungsmargen, aufgrund des Fehlens bewährter Behandlungsparameter aus grossen randomisierten Studien (7,8). Die mittleren/medianen Dosen reichen von 15–19 Gy in berichteten Serien, während grössere Resektionshöhlen häufig mit einem fraktionierten Schema mit 2–5 Fraktionen und Gesamtdosen von 22–30 Gy behandelt werden. Die Kontrastmittel-aufnehmende Begrenzung der Resektionshöhle wird über ein 1–3 mm messenden Sicherheitsabstand (7,8) definiert (Fig. 1a-c). Die Begründung für die Anwendung von SRS umfasst die Minimierung der akuten Toxizität, die mit WBRT verbunden ist, wie Alopecie, Radiodermatitis, Müdigkeit und Schwäche. Diese Symptome sind nach SRS oft mild oder gar nicht vorhanden (7). Die Verwendung von WBRT kann möglicherweise den Einsatz von systemischen Therapien verzögern, da die Behandlung in der Regel in 10–15 Fraktionen über 2–3 Wochen erfolgt. Umgekehrt hat SRS/ SRT den Vorteil, dass sie als 1–6 Fraktion erfolgt.

Wegen der Gefahr der Entwicklung von neuen entfernten Hirnmetastasen mit Bestrahlung der Resektionshöhle allein – müssen die Patienten zu regelmässigen MRI Follow-up ordnungsgemäss über die Indikation nach Bildgebung informiert werden, in der Regel alle 3 Monate, um eine frühe Erfassung neuer Metastasen zu ermöglichen. Bei den Patienten, die eine Teilnahme am Follow-up der Bildgebung verweigern oder nicht in der Lage sind, daran teilzunehmen, kann WBRT eine geeignetere Behandlungsoption sein.

Aktuelle Studien

Eine Reihe von Studien untersuchen derzeit die Rolle der SRS der Resektionshöhle (7). Die Japan Clinical Oncology Group 0504 (NCT00280475, clinicaltrials.gov) randomisiert Patienten mit 1–4 Hirnmetastasen für eine adjuvante WBRT oder Beobachtung. Diejenigen Patienten mit einem Rezidiv im Beobachtungsbereich gehen zu Radiochirurgie über. Die Studie zielt darauf ab, die Nicht-Unterlegenheit von Salvage SRS gegenüber adjuvanter WBRT zu bewerten.

Source: University Hospital Zürich

Das MD Anderson Cancer Center (2009-0381) (NCT00950001, clinicaltrials.gov) unternimmt eine monozentrische Phase-III Studie zum Vergleich post-operativer SRS und der Beobachtung einer komplett resezierten Hirnmetastase. Der primäre Endpunkt ist die chirurgische Kontrolle, mit als sekundären Endpunkten Gesamtüberleben und die Entwicklung von Fernmetastasen im Gehirn.

Die Phase-III-multi-zentrische InterN107C Studie (NCT01372774, clinicaltrials.gov) randomisiert Patienten mit resezierten Hirnmetastasen zu entweder SRS oder WBRT. Die Studie ermöglicht die Aufnahme von Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 kleinen unresezierten Metastasen und die Patienten erhalten in beiden Armen SRS für die in situ Hirnmetastasen. Diese Studie erfasst bemerkenswerterweise die Lebensqualitätsbewertung, neurokognitive Tests und translationale Studien.

Neue Rolle des molekulargenopathologischen/ biologischen Profils und zielgerichtete Therapien

Fortschritte im Verständnis der molekularen Pathologie bestimmter Tumortypen haben die verfügbaren Behandlungsoptionen beeinflusst. Zum Beispiel hat die Anwendung von Vemurafenib – einem wirksamen Inhibitor von mutiertem BRAF – eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate gezeigt, und des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit zuvor unbehandelten Melanomen mit BRAF-V600E-Mutation gezeigt (9). Die Wirkung dieser neuen Substanzen auf Hirnmetastasen wird in klinischen Studien (10) untersucht und kann alternative Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit vollständig resezierten solitären Hirnmetastasen vermitteln. Solche Behandlungen erfordern weitere Untersuchungen im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien.

Dr. med. Michelle Brown
MBBS, FRANZCR, MPH

Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
MichelleLeanne.Brown@usz.ch

Literatur:

1. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2012 2:210-225
2. Nieder C, Astner ST, Andrascshke NH, et al. Postoperative treatment and prognosis of patients with resected single brain metastasis: How useful are established prognostic scores? *Clin Neurol and Neurosurg*. 2011 113:98-103
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *JAMA* 1998 280(17):1485-1489
4. Mehta M. The Dandelion Effect: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *J Clin Oncol*. 2011 29(2):121-124
5. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol*. 2011 29(2):134-141
6. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 10: 1037-1034
7. Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the Postoperative Surgical Cavity: Who Needs Evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 83 (2): 486-493
8. Ahmed KA, Freilich JM, Abuodeh et al. Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases. *J Neurooncol*. 2014 118:179-186
9. Chapman PB, Hauschild MD, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011 364(26): 2507-2516
10. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014 50(3): 611-621

Take-Home Message

- ◆ WBRT bietet verbesserte Raten der lokalen Tumorkontrolle und Kontrolle von entfernten Lokalisationen im Gehirn nach Resektion einer einzelnen Hirnmetastase, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben
- ◆ Die stereotaktische Radiochirurgie oder Radiotherapie der Resektionshöhle bietet eine Alternative zu WBRT basierend auf retrospektiven und Einzelinstitutionsserien, auch wenn dies noch nicht im Setting einer randomisierten Studie bewiesen wurde
- ◆ Vorteile der SRS/SRT der Resektionshöhle umfassen die Reduktion von akuter und später Toxizität, eine kürzere Behandlungsdauer und eine mögliche Reduzierung der Verzögerungen des Beginns einer systemischen Therapie
- ◆ Neue Daten zur Wirksamkeit gezielter Agentien auf klinische und subklinische Hirnmetastasen können inskünftig die Behandlungsparadigmen für einzelne resezierte Hirnmetastasen beeinflussen. Idealerweise sollte dies auf Daten randomisierter Studien beruhen

Message à retenir

- ◆ La WBRT fournit de meilleurs taux de contrôle local de la tumeur et contrôle des sites distants dans le cerveau après résection d'une métastase unique du cerveau, mais n'a aucun effet sur la survie globale
- ◆ La radiochirurgie stéréotaxique de la cavité de résection ou la radiothérapie offre une alternative à la WBRT basée sur la série rétrospective et séries d'institution unique, même si elle n'a pas encore été prouvée dans un cadre d'un essai randomisé
- ◆ Les avantages de la cavité de résection SRS/SRT comprennent la réduction de la toxicité aiguë et par la suite une période de traitement plus courte et une réduction potentielle des retards du début de la thérapie systémique
- ◆ Des données émergentes concernant l'efficacité sur les métastases cérébrales cliniques et sub-cliniques des agents ciblés peuvent influencer les paradigmes de la gestion des métastases cérébrales solitaires réséquées. Idéalement, cela devrait être basé sur des données d'essais randomisés